

完全型雄激素不敏感综合征 1 例

庞廷娟¹ 于秋宇² 向梅¹ 郭书娅¹ 付美琦¹

1. 吉林大学中日联谊医院 吉林长春 130000

2. 吉林大学白求恩第二临床医学院 吉林长春 130000

摘要：完全型雄激素不敏感综合征 (Complete androgen insensitivity syndrome, CAIS) 是一种 X 连锁隐性遗传病，由母系遗传或者位于 Xq11-q12 区域的雄激素受体 (Androgen receptor, AR) 基因的新生突变引起。其临床特征是染色体为 46, XY, 但外生殖器女性化，对雄激素作用无反应，睾丸发育正常但未下降。因其发病罕见且临床表现多样化，容易出现临床上的误诊和漏诊。本文报道我院收治的 1 例完全性雄激素不敏感综合征患者进行回顾性分析，并进行相关文献复习，以此对该病例的临床诊疗有所帮助。

关键词：完全型雄激素不敏感综合征；治疗；病例报道；文献回顾

1 临床资料

患者 18 岁，社会性别女，未婚，无性生活史，主因“无月经初潮，检查发现染色体异常 5 年”于 2023 年 6 月 26 日收入吉林大学白求恩第二临床医学院。患者系第二胎，当地医院足月顺产，其有一姐姐，无异常，已生子；其母自诉非近亲结婚，无家族遗传病史，孕期无异常。患者自幼偏胖，较同龄人发育快，学习中等，现处于大学时期。入院查体：血压 135/95mmHg，身高 167cm，体重 70kg，BMI: 25.1(超重)，乳房发育正常(图 1)。妇科检查：大阴唇饱满，小阴唇发育不良，阴蒂、阴道前庭及尿道口发育尚可，阴道口及处女膜缘发育欠佳，医用大棉签测量阴道深度约 8cm，肛诊：子宫及双侧附件未扪及，双侧腹股沟区未触及明显包块(图 2)。染色体核型：46, XY，妇科超声及盆腔核磁示：盆腔内相当于子宫的位置，未探及子宫样回声，双卵巢未显示；检验结果示：卵泡刺激素 (FSH) 33.23mIU/ml；睾酮 (T) 1.76pg/ml；促肾上腺皮质激素 (7 点 -9 点) 46.00pg/ml；醛固酮立位 138.00pg/ml；双侧腹股沟区彩超：未见明显肿大淋巴结及异常回声，肾上腺平扫加增强 CT：考虑左侧肾上腺增生。其余结果未见明显异常。入院后经多学科会诊，明确临床诊断：完全性雄激素不敏感综合征。通过妇科查体及辅助检查未见明确性腺位置，按照医学国际临床指南，由于性腺具有较高的恶变风险，与患者及家属充分沟通后，决定行腹腔镜探查术，术中见：双侧盆壁可见大小约 3.0*2.0cm 白色似睾丸样组织、输精管及附睾管，双侧输精管相连于盆底形成盆

桥，双侧输尿管可见且通畅，蠕动正常，未见明显畸形，未见子宫、双侧输卵管及卵巢(图 3, 4)。与患者家属沟通后，决定行腹腔镜下双侧性腺切除术。术后病理示：双侧均见有睾丸组织，其内间质细胞增生，生精小管内可见增生的支持细胞，部分区域呈结节状生长，生精小管内未见明显生精细胞，并见官腔样物，形态符合输精管，睾丸组织周围纤维组织及平滑肌组织增生。患者术后恢复良好，给予长期雌激素维持治疗，继续随访患者中。



图1 乳房

图2 外阴及阴道



图3 左侧性腺

图4 右侧性腺

2 讨论

CAIS 是一种男性基因型和完全女性表型为特征的性分化障碍，发病率约为 1/20 000 ~ 1/64 000^[1]。

2.1 发病机制

雄激素不敏感综合征 (Androgen insensitivity syndrome,

AIS)是一种X连锁隐性遗传病,包括一组具有不同程度雄激素抵抗的代谢综合征,是由位于Xq11-q12区域的AR基因的多个突变引起的^[2]。CAIS是AIS最常见的表现,95%以上的CAIS患者存在AR基因突变:其中70%是母系遗传突变所致,其余30%是新生突变^[3]。

2.2 临床表现

AIS的染色体核型为46,XY,临床主要表现为男性的内生殖器和女性的外生殖器^[4]。生殖器男性化发生在妊娠第8周至第14周之间,并且与雄激素作用和AR功能密切相关,具体来说,通常在受孕后第七周原始睾丸开始在腹部发育,并开始产生睾酮,中肾管在睾酮的作用下发育成附睾、输精管和精囊,而其他男性生殖器结构,如前列腺、阴茎和阴囊,则是由二氢睾酮的作用。但由于靶细胞中的AR基因突变,致使睾酮的作用并不能发挥于相应靶器官,因此,CAIS患者除了睾丸外,缺乏其他男性生殖器。此外,睾丸产生的抗苗勒管激素(Anti-mullerian hormone, AMH)会导致苗勒管退化,从而阻止女性内生殖器的形成^[5]。而尿生殖窦不受AMH控制,故阴道的远端部分可以被观察到,但它总是比正常女性的短且呈盲端^[5]。由于雄激素过度芳香化形成雌二醇的作用,女性乳房可正常发育,乳头、乳晕可发育差,且可能伴随女性肥胖的出现^[6]。另一方面,在青春期,肾上腺和卵巢分泌的雄激素都有利于女性阴毛和腋毛的发育,而肾上腺和睾丸分泌的雄激素则控制男性声音的低沉、阴茎的增大和男性阴毛的发育,受雄激素作用异常影响,阴毛和腋毛不发育或非常稀疏。就最终身高而言,由于Y染色体的存在,CAIS患者通常比健康女性人群高。CAIS典型的激素特征是黄体生成素水平通常高于参考范围,而卵泡刺激素水平通常正常,此外,基础睾酮值结果通常在正常男性范围内,但相对于女性范围有所增加,而雌二醇水平在男性范围内是正常的,但在女性范围内较低^[7]。

2.3 分类

按照外阴组织对雄激素不敏感的程度,AIS可分为三种不同的疾病类型^[8]:(1)完全AIS(CAIS),其特征是外生殖器完全女性化,缺少子宫和卵巢,正常女性乳房,阴道呈盲端伴有阴毛和腋毛发育不良^[9];(2)部分AIS(partial androgen insensitivity syndrome, PAIS),临床表现各异,以女性为主、男性为主或者外生殖器不明确;(3)轻度AIS(Mild androgen insensitivity syndrome, MAIS),男性外生殖器和青

春期男性化受损^[10]。

2.4 诊断及鉴别诊断

CAIS的诊断仍然是一项艰巨的挑战,大多数会延迟到青春期出现原发性闭经才就诊,部分由于婴幼儿腹股沟肿块或阴唇肿胀伴隐睾就诊^[7]。目前CAIS诊断主要依靠临床体征、性激素水平检查、影像学检查、染色体核型分析及AR基因检测等^[11]。

CAIS需与其他染色体核型为46,XY的性别发育异常疾病(Disorder of sexual development, DSD)相鉴别:(1)46,XY单纯性腺发育不全(Swyer综合征):患者主要表现为第二性征性腺发育不良和原发性闭经,妇科检查显示子宫和输卵管发育不良;性腺为条索状或发育不良的睾丸,虽然患者的子宫发育不全,如果应用雌、孕激素仍可使月经来潮^[12]。(2)17- α 羟化酶缺乏症:患者虽也无乳房发育,阴道呈盲端,人工周期无反应,但患者常伴有高血压和低钾血症^[13];(3)5 α -还原酶缺陷症:是一种较少见的常染色体隐性遗传病,病因是5 α -还原酶缺陷导致双氢睾酮合成障碍,典型临床表现为外阴女性化,有假阴道、小阴茎、隐睾及会阴阴囊型尿道下裂^[14]。(4)苗勒管永存症:是AMH或抗苗勒管激素受体(Anti-mullerian hormone receptor, AMH-R)的基因突变等造成苗勒管(即副中肾管)不能完全退化,导致患者外生殖器为男性特征,内生殖器为男性和女性共存^[15]。

2.5 治疗

发育不良或异位的性腺易发生生殖细胞肿瘤,恶变风险在儿童和青少年期的发生率很低,大概在0.8%~2%,但随着年龄的增长,成年后可升至14%,甚至达30%^[16],因此应切除性腺以防肿瘤的发生。但因CAIS罹患恶性肿瘤的风险低于其他类型的DSD^[17],大多数CAIS患者异位性腺发生的肿瘤病变是非侵袭性的,并且进展为侵袭性肿瘤的可能性很低;因此,CAIS的患者可将性腺切除时间推迟到青春期之后,以保证青春期的自发发育并避免激素替代疗法(Hormone replacement therapy, HRT)的诱导,且睾丸可产生雌激素促进骨骼及乳腺发育^[3]。但合并腹股沟疝或者存在与性腺相关的心理问题时,需在青春期前切除性腺,切除任何未成年人性腺的手术应慎重。相关文献表明,外阴性别模糊者可予以修复或重建,使之成为女性外阴,以满足未来的性生活需求,尽量减少生理及心理上的创伤^[18]。双侧性腺切除术后必须进行HRT,以防因雌激素不足的而出现的

症状,如果在青春期之前进行手术则诱导青春期发育,如果在青春期之后进行手术则维持女性的第二性征,此外,HRT在患者身体成分的生理变化、防止骨质流失、降低心血管疾病发生风险、心理及性健康等方面起着重要作用^[9]。

综上所述,CAIS的发病罕见,且临床表现无特异性,故其在整个儿童期和青春期的管理仍然是一个独特的挑战,特别是在性腺切除术的时间、HRT和心理健康方面。但无论性腺何时切除,定期评估所有诊断为CAIS患者的身体成分、代谢状态和心血管风险都很重要。与此同时,本例中的患者体重超重,建议控制体重指数及定期体育锻炼,同时补充钙和维生素D,以改善骨骼健康;但我们更应该注意的是,患者一直是以社会性别女性抚养长大,对于患者的心理及性健康、以及以后的婚姻及家庭问题我们也要给予重视。

参考文献:

[1] 马若鹭,郭雅彬,张清学, et al. 46,XY 女性性发育异常临床分析 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2022, 18(01): 61-6.

[2] 陶虹江,陈捷,陈小燕. 完全型雄激素不敏感综合征 2 例临床特点及处理 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2020, 39(02): 141-3.

[3] LANCIOTTI L, COFINI M, LEONARDI A, et al. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS) [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(7).

[4] WANG Z, SA Y L, YE X X, et al. Complete androgen insensitivity syndrome in juveniles and adults with female phenotypes [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(9): 2044-50.

[5] LIU Q, YIN X, LI P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 34.

[6] 沈敏,张丽,何玉琴, et al. 完全型雄激素不敏感综合征性腺的盆腔 MRI 评估 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2021, 30(02): 111-6.

[7] NOVESKI P, PLASESKI T, DIMITROVSKA M, et al. Androgen Insensitivity Syndrome DUE to Non-Coding Variation in the Androgen Receptor Gene: Review of the Literature and Case Report of a Patient with Mosaic c.-547C>T Variant [J]. Balkan J Med Genet, 2023, 26(1): 51-6.

[8] 范帅帅,王璟琦,庞建智, et al. 雄激素不敏感综合征 2 例报道并文献复习 [J]. 中国性科学, 2021, 30(06): 20-2.

[9] WANG K, WANG Q, CHEN J, et al. Case Report: a Novel Nonsense Mutation in the Androgen Receptor Gene Causing the Complete Androgen Insensitivity Syndrome [J]. Reprod Sci, 2022, 29(9): 2659-63.

[10] 郭强,邱剑光,王德娟. 46,XY 性发育异常的诊断和外科治疗研究进展 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2022, 41(01): 30-6.

[11] 陈慧婷,何建成,谢安明, et al. 完全性雄激素不敏感综合征 1 例影像表现并文献复习 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2023, 63(02): 104-7.

[12] 徐瑜,徐雯,黄元华, et al. 罕见孤立型 17 α 羟化酶缺陷症病例分析及文献回顾 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(01): 102-4.

[13] 温鹏强,王国兵,陈占玲,苏喆,潘丽丽,张拔山. 41 例 5 α -还原酶 2 型缺陷症患者临床特点及 SRD5A2 基因突变分析 [J]. 深圳市儿童医院儿科研究所; 东莞市人民医院内分泌科; 深圳市儿童医院内分泌科; 东莞市人民医院检验科, 2019, 第 35 卷(第 3 期): 226-32.

[14] 杨雨阳,余鹏,谢德高, et al. 抗苗勒管激素与男性不育疾病相关性的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(6): 22-5+31.

[15] 刘霞,林婉秋,石红, et al. 完全型雄激素不敏感综合征 4 例临床分析 [J]. 福建医药杂志, 2022, 44(05): 70-3.

[16] 吕拥芬,李嫔. 《性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识》解读 [J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(3): 259-62.

[17] 丛潇怡,吴维青,罗小金, et al. 完全型雄激素不敏感综合征病例的临床表型及基因突变分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(9): 1917-20.

[18] TYUTYUSHEVA N, MANCINI I, BARONCELLI G I, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3).

[19] 张文蕾,郑剑兰,李玉萍, et al. 完全性雄激素不敏感综合征 4 例分析 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(08): 610-3.

作者简介:

庞廷娟(1997—),女,汉族,内蒙古赤峰市,学历:研究生,单位:吉林大学第二医院 职称:无,研究方向:妇科肿瘤。